

# PRINCIPI ATTIVI IN PILLOLE "NIVOLUMAB"

NUMERO 1

MAGGIO 2016

## Nivolumab nel melanoma

### *Profilo in sintesi*

All'interno:
<b>pag.2</b> <b>La malattia, I farmaci, Meccanismo d'azione</b>
<b>pag.3-5</b> <b>Analisi degli studi</b>
<b>pag. 5</b> <b>Tossicità Qualità di vita</b>
<b>pag.7</b> <b>Stima budget impact Costi Conclusioni</b>

- Nivolumab è il primo farmaco anti-PD-1 approvato in Italia, e secondo immuno-oncologico dopo ipilimumab, per il trattamento del melanoma avanzato
- Nivolumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che inibisce il checkpoint immunitario PD-1, permettendo così l'attivazione delle cellule T che colpiscono le cellule tumorali, 'togliendo il freno' al sistema immunitario.
- L'approvazione dell'EMA si basa sui dati di due studi di fase III, CheckMate-066 in pazienti naive a precedenti trattamenti e CheckMate-037 come seconda/terza linea.
- Nello CheckMate-066 il tasso di sopravvivenza ad un anno era del 73% con nivolumab vs 42% con dacarbazina, con una riduzione del rischio di morte del 58% nei pazienti trattati con nivolumab (hazard ratio [HR] per morte 0,42;  $p < 0,0001$ ). La dacarbazina non è però un comparatore adeguato.
- Più informativo per stabilire il place in therapy di nivolumab in prima linea lo studio CheckMate 067, per effetto di un confronto rispetto ad ipilimumab che stabilisce in termine di PFS un HR di 0.57; 99.5% IC, 0.43- 0.76;  $P < 0.001$ , in favore di nivolumab. Rimane da confermare nel lungo termine l'eventuale superiorità attraverso misure di sopravvivenza globale.
- Meno chiaro stabilire invece l'esatte dimensioni dei benefici di nivolumab dopo fallimento di ipilimumab e degli inibitori BRAF per pazienti con mutazione, a causa dei limiti metodologici dello studio CheckMate-037 e dell'imaturità dei dati al momento della pubblicazione.
- Le reazioni avverse con incidenza  $> 15\%$  erano affaticamento, prurito, nausea e diarrea. Globalmente il profilo di tossicità compete favorevolmente con quelli di ipilimumab e della chemioterapia.
- Il costo del trattamento mensile per paziente di 80 kg è pari a € 6.884 ed, a differenza di ipilimumab per i quali erano previsti solo 4 cicli, va somministrato sino a progressione di malattia. Se la durata mediana del trattamento in real life rispecchia quelli degli studi, il costo del trattamento ammonta a €51.630 e 37.862 per l'impiego rispettivamente in prima e seconda linea.



# La malattia



Ogni anno in Europa vengono diagnosticati circa 62.000 nuovi casi di melanoma e, in Italia, erano quasi 11.000 quelli attesi per il 2015<sup>1</sup>, con una lieve preponderanza nei maschi. Si tratta di uno dei principali tumori che insorge in giovane età e attualmente in Italia costituisce il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 49 anni ed oltre

il 50% dei casi di melanoma viene diagnosticato entro i 59 anni.

L'incidenza del melanoma in Italia è stata stimata nell'ultima rilevazione AIRTUM (rapporto AIRTUM 2014) pari a circa 10.800 nuovi casi/anno (5.600 casi tra gli uomini e 5.200 tra le donne), con il 7-10% diagnosticato in fase ormai avanzata.<sup>2</sup>

## Indicazioni

Nivolumab è indicato in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.<sup>6</sup>

## I farmaci

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che i chemioterapici a disposizione hanno dimostrato nel corso degli anni un effetto limitato e non curativo nella maggior parte dei casi. Negli ultimi anni il progressivo affermarsi di nuovi farmaci ha permesso di osservare dei vantaggi in termini di sopravvivenza, come nel caso dell'ipilimumab la prima terapia immuno-oncologica,<sup>3</sup> o dei farmaci BRAF inibitori (vemurafenib e dabrafenib), oggi preferibilmente impiegati in associazione a farmaci inibitori del MEK quali trametinib e cobimetinib per i pazienti che presentino mutazioni del gene BRAF.<sup>4</sup>

Nonostante i progressi degli ultimi cinque anni tutte le opzioni oggi disponibili hanno limiti insormontabili. Ipilimumab garantisce una risposta duratura in soltanto il 20% dei trattati, vemurafenib e dabrafenib hanno elevati tassi di risposta iniziale, seguiti però da rapida progressione, mentre dacarbazina è di limitatissima efficacia.<sup>5</sup>

### **NIVOLUMAB OPDIVO®**

10 mg/ml concentrato per infusione 1 flaconcino 4 ml  
Prezzo Ivato € 574

10 mg/ml concentrato per infusione 1 flaconcino 10 ml  
Prezzo Ivato € 1.434

### **Classe di rimborsabilità: H**

ATC:L01XC17- Antineoplastici-Anticorpi monoclonali altri

**Classificazione ai fini della fornitura: OSP** da usarsi solo in ambito ospedaliero

**Indicazioni:** per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti

**Conservazione:** temperatura 2-8 ° C, non congelare

## Meccanismo d'azione

Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore programmed death-1[morte programmata 1] (PD-1) e blocca l'interazione con i suoi ligandi PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2.<sup>6</sup>

## Studio clinico registrativo in pazienti naive a precedenti trattamenti (CheckMate-066)

### Numero, caratteristiche dei pazienti e tipo di randomizzazione

Lo studio CA209066 (CheckMate 0-66) includeva pazienti adulti, non precedentemente trattati, con melanoma BRAF 'wild-type' confermato allo stadio III o IV ed un performance status ECOG (PS) pari a 0 (il 64,4%) o 1 (34,4%), nel mentre venivano esclusi pz con PS 2 (1%).<sup>6,7,8</sup>

Un totale di 418 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab (n=210) o dacarbazina (n=208). La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato PD-L1 ed allo stadio M, con il sessantuno per cento dei pazienti in stadio M1c. Le caratteristiche al basale tra i due gruppi erano equilibrate, tranne che per la percentuale di pz con PS, che risultava del 12% migliore nel braccio nivolumab. L'età mediana era pari a 65 anni. All'ingresso nello studio il 35% dei pazienti aveva melanoma positivo per il PD-L1. Il 4 % dei pazienti aveva metastasi cerebrali ed il 37% dei pazienti aveva, all'ingresso nello studio, valori di LDH al basale superiori ai valori normali (LSN).<sup>6,7,8</sup>

### Come venivano seguiti i pazienti

Il trattamento dopo progressione della malattia è stato permesso per i pazienti che in base alle valutazioni dello sperimentatore mostravano un beneficio clinico e non avevano reazioni avverse sostanziali con il farmaco in studio. Le valutazioni del tumore, in accordo ai criteri RECIST, versione 1.1, sono state condotte 9 settimane dopo la randomizzazione, e continuate ogni 6 settimane durante il primo anno e poi successivamente ogni 12 settimane. Il follow up al momento della pubblicazione dello studio era di 8.9 mesi nel gruppo nivolumab e di 6.8 mesi nel gruppo dacarbazina.

### Risultati

Questo studio<sup>7</sup> è stato l'unico a presentare al momento della pubblicazione dati sull' OS di nivolumab, basati su un' analisi ad interim con un follow up di 8.9 mesi nel gruppo nivolumab e di 6.8 mesi nel gruppo dacarbazina.

Nel gruppo nivolumab soltanto il 23.8% dei pz era deceduto al tempo dell' analisi ad interim per cui la mediana di sopravvivenza non poteva essere stimata, nel mentre era stata raggiunta nel gruppo dacarbazina risultando pari a 10.8 mesi. HR= 0.42 (95% IC: 0.30-0.60).

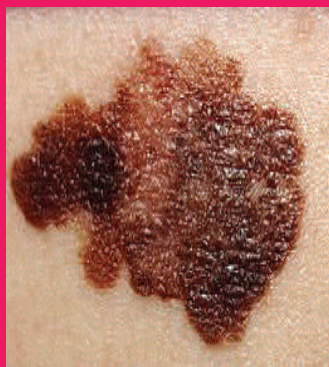
LA PFS mediana era di 5.1 mesi per nivolumab e di 2.2 mesi per dacarbazina HR= 0.43 (95%IC: 0.34 - 0.56).

L'OS ad un anno era del 72.9% per nivolumab e del 42,1% per dacarbazina. L' analisi della OS aggiornata ai due anni di follow up, pubblicata in forma di abstract, era del 57.7% nel gruppo nivolumab vs il 26.7% nel braccio dacarbazina.

### Gli endpoint

L' endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS).

Gli endpoints secondari principali erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed il tasso di risposta obiettiva (ORR) valutate dallo sperimentatore.



	nivolumab (n = 210)		dacarbazina (n = 208)
<b>Sopravvivenza globale</b>			
Eventi	50 (23,8)		96 (46,2)
Hazard ratio		0,42	
99,79% IC		(0,25; 0,73)	
95% IC		(0,30; 0,60)	
p-value		< 0,0001	
Mediana (95% IC)	Non raggiunta		10,8 (9,33; 12,09)
Tasso (95% IC)			
A 6 mesi	84,1 (78,3; 88,5)		71,8 (64,9; 77,6)
A 12 mesi	72,9 (65,5; 78,9)		42,1 (33,0; 50,9)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>			
Eventi	108 (51,4)		163 (78,4)
Hazard ratio		0,43	
95% IC		(0,34; 0,56)	
p-value		< 0,0001	
Mediana (95% IC)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Tasso (95% IC)			
A 6 mesi	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
A 12 mesi	41,8 (34,0; 49,3)		NA
<b>Risposta obiettiva confermata (95% IC)</b>	84 (40,0%) (33,3; 47,0)		29 (13,9%) (9,5; 19,4)
Odds ratio (95% IC)		4,06 (2,52; 6,54)	
p-value		< 0,0001	
Risposta Completa (CR)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Risposta parziale (PR)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Malattia stabile (SD)	35 (16,7%)		46 (22,1%)
<b>Durata mediana della risposta</b>			
Mesi (intervallo)	Non raggiunta (0* - 12,5*)		6,0 (1,1 - 10,0*)
<b>Tempo mediano alla risposta</b>			
Mesi (intervallo)	2,1 (1,2 - 7,6)		2,1 (1,8 - 3,6)





### Lo studio registrativo non è informativo sul place in therapy

Dacarbazina non è l'attuale standard di cura per cui lo studio non aiuta ad inquadrare l'efficacia comparativa di nivolumab nei riguardi di ipilimumab, considerato oggi standard di cura nelle principali linee guida.<sup>5</sup>

Più informativo, anche se non in via conclusiva, a tal riguardo uno studio pubblicato post autorizzazione e pertanto non incluso nel dossier registrativo.



### Discussione studio prima linea

Un maggior numero di pz nel gruppo nivolumab aveva un ECOG PS = 0 al baseline rispetto i pz nel gruppo dacarbazina 70.5% and 58.2%, rispettivamente. E' possibile pertanto che i risultati finali siano condizionati da tale sbilanciamento. Il trial includeva solo pz con BRAF non mutato ed escludeva pz con metastasi cerebrali attive e melanoma oculare e dovevano essere naive a precedenti trattamenti con inibitori dei checkpoint immunitari (es anti PD-1 e anti CTLA-4 ecc).

Lo studio è stato interrotto prima della fine programmata per beneficio, pertanto le informazioni disponibili sull'esito primario, sopravvivenza globale, sono disponibili su una casistica limitata di pazienti arruolati.

Dacarbazina ormai viene impiegata in un contesto palliativo e non costituisce un valido gruppo di controllo per testare nuovi farmaci nel trattamento di I linea del melanoma non resecabile o metastatico.

### Studio addizionale in prima linea<sup>9</sup>

Lo studio CheckMate 067 randomizzava in rapporto 1:1:1 pazienti affetti da melanoma non resecabile o metastatico naive a precedenti trattamenti, indipendentemente dallo status BRAF ad uno dei tre possibili bracci:

-3 mg/kg nivolumab ogni 2 settimane + placebo (n=316)

-1 mg/kg nivolumab ogni 3 settimane + 3 mg/kg ipilimumab ogni 3 settimane per 4 dosi, seguiti da 3 mg/kg nivolumab ogni 2 settimane dal ciclo 3 ed oltre (n=314)

-3 mg/kg ipilimumab ogni 3 settimane per 4 dosi + placebo (n=315).

### Risultati e discussione studio addizionale in prima linea

La PFS è l'endpoint co-primario principale assieme all'OS dello studio, sebbene in fase di pubblicazione vengano riportati solo i risultati relativi alla PFS. Importante chiarire che lo studio è progettato per verificare l'efficacia in termini di PFS di nivolumab e della sua associazione nivolumab+ipilimumab verso ipilimumab, ma non ha il disegno per poter stabilire la convenienza di aggiungere ipilimumab a nivolumab rispetto fare il solo nivolumab.

Non permette perciò una comparazione formale e statistica tra nivolumab e l'associazione nivolumab+ipilimumab, ma consente quella che è di interesse ai fini della presente trattazione, che ricerca il valore comparativo di nivolumab rispetto ipilimumab.<sup>10</sup> La PFS mediana era di 11.5 mesi (95% I.C. 8.9 - 16.7) con nivolumab + ipilimumab, 2.9 mesi (95% IC, 2.8 -3.4) con ipilimumab (HR per decesso o progressione= 0.42; 99.5% IC, 0.31 - 0.57; P<0.001), e di 6.9 mesi (95% IC, 4.3 - 9.5) con nivolumab (HR per la comparazione con ipilimumab, 0.57; 99.5% IC, 0.43- 0.76); P<0.001.

I dati di OS per quanto riguarda la comparazione nivolumab+ipilimumab, rispetto il solo ipilimumab, e quelli di ipilimumab rispetto il nivolumab non erano maturi rendendo prematura qualsiasi conclusione a riguardo.

Lo studio comunque dà delle indicazioni parziali in termini di efficacia comparativa tra nivolumab e ipilimumab, basata sulla valutazione della PSF nei rispettivi bracci: HR= 0.57 99.5% IC, 0.43- 0.76; in favore di nivolumab.

### *Studio in pazienti precedentemente trattati per melanoma non resecabile*

#### Tipo di studio (CheckMate-037)<sup>11</sup>

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) sono state valutate in uno studio di Fase 3, randomizzato, in aperto che arruolava 405 pazienti per randomizzarli a ricevere nivolumab (n = 272) somministrato per via endovenosa in 60 minuti alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane o chemioterapia (n = 133) che consisteva, a scelta dello sperimentatore, in dacarbazina (1000 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane) o carboplatino (AUC 6 ogni 3 settimane) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane).

La randomizzazione era stratificata per stato BRAF e PD-L1 e migliore risposta ad una precedente somministrazione di ipilimumab.<sup>6,8,11</sup>

Lo studio includeva pazienti adulti in progressione durante o dopo terapia con ipilimumab (100% dei pz) e, se positivi per la mutazione BRAF V600, in progressione anche durante o dopo la terapia con l'inibitore della chinasi BRAF (18% dei pz).

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia autoimmune attiva, melanoma oculare o con storia nota di pregresse reazioni avverse di grado elevato (Grado 4 secondo CTCAE v4.0) correlate a ipilimumab, fatta eccezione per nausea, affaticamento, reazioni all'infusione ed endocrinopatie che si erano risolte. L'età mediana era di 60 anni (range: 23-88). Il sessantaquattro per cento dei pazienti erano maschi ed il 98% erano bianchi. Il performance status secondo ECOG era 0 per il 61% dei pazienti e 1 per il 39% dei pazienti. La maggior parte dei pazienti (75%) era affetta da malattia in stadio M1c all'ingresso nello studio. Il 73% dei pazienti presentava melanoma cutaneo ed il 10% melanoma delle mucose. Il numero dei precedenti regimi sistemici ricevuti era di 1 per il 27% dei pazienti, 2 per il 51% dei pazienti e > 2 per il 21% dei pazienti. Il ventidue per cento dei pazienti aveva un tumore testato come positivo per la mutazione BRAF ed il 50% dei pazienti aveva un tumore considerato PD-L1 positivo. Il 64% dei pazienti non aveva avuto alcun precedente beneficio clinico [risposta completa/risposta parziale (CR/PR) o malattia stabile (SD)] dalla terapia con ipilimumab. Le caratteristiche basali erano bilanciate nei gruppi, fatta eccezione per le percentuali di pazienti con anamnesi di metastasi cerebrali (rispettivamente 19% e 13% nel gruppo nivolumab e nel gruppo chemioterapia) e di pazienti con LDH maggiore del LSN (Livello Superiore della Norma) al basale (rispettivamente 51% e 35%).

**Endpoints dello studio**

Le misure di esito di efficacia co-primaria erano ORR confermato nei primi 120 soggetti trattati con nivolumab, misurato dal Comitato Indipendente di Revisione Radiologica (IRRC) utilizzando RECIST 1.1, ed un confronto per quanto riguarda l'OS tra nivolumab e chemioterapia. Le misure di esito aggiuntive comprendevano la durata ed il tempo alla risposta.

Le misure di esito aggiuntive comprendevano la durata ed il tempo alla risposta.

	<b>nivolumab (n = 120)</b>	<b>chemioterapia (n = 47)</b>
<b>Risposta obiettiva confermata (IRRC) (95% CI)</b>	38 (31,7%) (23,5; 40,8)	5 (10,6%) (3,5; 23,1)
Risposta Completa (CR)	4 (3,3%)	0
Risposta parziale (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Malattia stabile (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
<b>Durata mediana della risposta Mesi (intervallo)</b>	Non raggiunta	3,6 (Non disponibile)
<b>Tempo mediano alla risposta Mesi (intervallo)</b>	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

**Risultati**

Le risposte obiettive a nivolumab (in accordo alla definizione dell'obiettivo co-primario) sono state osservate nei pazienti con melanoma con o senza mutazione BRAF. Dei pazienti che avevano ricevuto nivolumab, l'ORR era del 23% (95% IC: 9,0; 43,6) nel sottogruppo con mutazione BRAF positiva (n=26) e del 34% (95% IC:24,6; 44,5) in pazienti con tumori BRAF 'wild-type' (n=94). Le risposte obiettive a nivolumab sono state osservate indipendentemente dal fatto che il paziente avesse un tumore classificato come PD-L1 negativo o PD-L1 positivo (cut-off del 5% o del 10% dell'espressione a livello della membrana del tumore). Tuttavia, il ruolo di questo marcatore biologico (espressione del PD -L1) non è stato completamente chiarito.

Al momento dell'analisi della PFS i dati di OS non erano maturi, ma non vi era differenza per il confronto tra PFS, 4.7 mesi per nivolumab vs 4.2 per la chemioterapia, HR= 0,82 CI 99% 0.32-2.05. Nell'analisi preliminare dell'OS, non aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti di una terapia successiva, non vi era una differenza statisticamente significativa tra nivolumab e la chemioterapia. E' da notare che 42 pazienti (31,6%) nel braccio chemioterapia, avevano ricevuto successivamente un trattamento con anti-PD1.

I dati disponibili indicano che l'insorgenza dell'effetto di nivolumab è ritardato e pertanto il beneficio di nivolumab rispetto alla chemioterapia può richiedere 2-3 mesi.<sup>6</sup>

### **Discussione studio in seconda linea**

Lo studio non permette di stabilire la dimensione del vantaggio offerto da nivolumab in pz precedentemente trattati con ipilimumab rispetto ad altri regimi perché non è di tipo comparativo sugli endpoint ORR e PFS mancando di disegno statistico apposito. Al momento della pubblicazione poi non era possibile stabilire ancora nessuna differenza statisticamente significativa in termini di OS.<sup>10</sup>

A parziale scusante del fatto che il confronto descrittivo delle PFS risultasse nullo ci potrebbero essere l'immaturità dei dati che venivano analizzati per la pubblicazione che riguardavano soltanto i primi 120 pazienti sottoposti al trattamento con nivolumab, e lo sbilanciamento a sfavore di nivolumab per i pz con metastasi cerebrali (19,5% vs 13,5% controllo) e con elevati livelli di LDH (51,1% vs 34,6%).<sup>6</sup>

### **Studi di supporto**

A supporto della rimborsabilità è stato presentato anche lo studio MDX1106-03, di fase 1 in cui sono state utilizzate dosi multiple-ascendenti per valutare la sicurezza e l'attività clinica di nivolumab in soggetti con tumori solidi precedentemente trattati. Dopo aver confermato un'attività clinica in diversi tipi di tumore, lo studio è stato ampliato per valutare ulteriormente la sicurezza e l'attività clinica.

Lo studio MDX1106-03, sebbene sia il più debole dal punto di vista metodologico, fornisce informazioni aggiuntive perché è l'unico per il quale al momento è disponibile un follow up a lungo termine.

La durata della risposta (mediana) in tutti i soggetti trattati è stata di 22,9 mesi (95% IC: 17,0-NR; range: 3,9-26,9 mesi) con una OS mediana di 17,3 mesi. I dati presentati sotto forma di abstract al AACR Annual Meeting 2016 illustrano che nei trattati specificatamente per melanoma col dosaggio di 3mg/kg (n = 17), il tasso per l'OS ai cinque anni era del 35,3% ed il tasso di PFS ai 30 mesi era del 25,7%.<sup>12</sup>

## **Tossicità non insignificante, ma appare maneggevole**

Negli studi clinici<sup>6,7,8,9,11</sup> con nivolumab nel melanoma avanzato le reazioni avverse (ADR) con incidenza superiori al 15% erano affaticamento, rash, prurito, diarrea, nausea, diminuzione dell'appetito. Comuni anche le variazioni dei valori di laboratorio rispetto il basale quali AST, ALT, aumento della bilirubina totale, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della creatinina, linfopenia, trombocitopenia, anemia, ipercalcemia, ipocalcemia, iperpotassiemia, ipopotassiemia, ipomagnesemia, iponatremia, aumento della lipasi, aumento della amilasi, neutropenia, diminuzione della conta assoluta dei neutrofili, ipermagnesemia, ipernatremia.

Il profilo di sicurezza appare maneggevole quando confrontato con quello di ipilimumab e della chemioterapia.

In CheckMate 066<sup>7</sup>, l'incidenza di ADR grado 3-4 era dell'11,7% nel braccio nivolumab vs 7,6% braccio dacarbazina, con il 6,8% di pz in nivolumab che dovevano sospendere la cura a causa di tossicità rispetto l'11,7% dei pz in dacarbazina. L'incidenza di diarrea di grado 3 o 4 era 1,0% con nivolumab e 0,5% con dacarbazina, mentre quella per coliti grado 3 o 4 era dello 0,5% con nivolumab vs 0% dacarbazina.

Nello studio CheckMate 067<sup>9</sup>, l'incidenza di reazioni di grado 3 o 4 era del 16,3% per nivolumab e del 27,3% con ipilimumab, con un tasso di interruzione della terapia a causa di tossicità del 7,7% per nivolumab e del 14,8% per ipilimumab. Le reazioni di grado 3 o 4 per diarrea e coliti erano per nivolumab del 2,2% e dello 0,6%, a fronte di un 6,1% e 8,7% nel braccio ipilimumab. Due decessi, uno per braccio, attribuiti dagli sperimentatori a neutropenia da nivolumab ed un arresto cardiaco da ipilimumab.

In CheckMate 037<sup>11</sup>, (popolazione pre-trattata), il tasso di reazioni avverse grado 3 o 4 era del 9% nel braccio nivolumab e del 31,4% nel braccio chemioterapia. L'incremento delle lipasi e dell'alanina aminotrasferasi, la spossatezza e l'anemia, erano le ADR di grado 3 o 4 di più comune riscontro nel braccio nivolumab. Il 2,6% dei pz stopparono la terapia causa tossicità da nivolumab vs il 6,9% di pazienti che ricevevano chemioterapia. Nessun decesso attribuito durante lo studio ai farmaci investigati.

### **Qualità della vita<sup>10</sup>**

In tutti gli studi veniva misurata col questionario EORTC QLQ-C30 validato per numerosi tipi di tumore, ma non ancora per il melanoma.

Nello studio Checkmate-067<sup>9</sup>, la minima differenza classificabile ritenuta come importante, almeno 10 punti di score, non era raggiunta nel confronto nivolumab con ipilimumab,

Nello studio CheckMate-066<sup>7</sup>, non migliora la qualità di vita rispetto la misurazione al basale e non si avverte una differenza consistente tra nivolumab e dacarbazina, sebbene il tempo al declino era superiore per nivolumab (mediana 276 giorni versus 179 giorni dacarbazina, ; HR 0,66, (95% CI 0,47 - 0,94), p=0,021. Nello studio CheckMate-037<sup>11</sup> (pz precedentemente trattati) non sono riportate analisi sulla qualità di vita.



## Stima regionale dei pazienti potenziali candidati

Sulla base delle indicazioni rimborsabili la Ditta ha stimato il numero di nuovi pazienti eleggibili per anno presupponendo un tasso di incidenza della patologia costante. La stima popolazione incidente per anno candidabile a nivolumab in FVG per anno: 29 in prima linea e 7 in seconda linea.

	Stima	anno	referenza
Pazienti Incidenti Melanoma – Italia		10839	Registri AIRTUM 2014
Assorbimento popolazione Friuli-V.G.	2,08%	225	
Pazienti con Melanoma metastatico (Stadio III-IV)	17,37%	39	C. Lebbea et al (Studio Melody)
Pazienti metastatici eleggibili a trattamento sistemico di prima linea	92%	36	Registri Airtum 2014 Schneider-Stock et al. Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations
Pazienti BRAF wild type I linea con nivolumab	60%	22	
Pazienti BRAF+	40%	14	
Pazienti BRAF+ candidati a nivolumab in I linea	50%	7	
Pazienti metastatici con trattamento sistemico di seconda linea eleggibili a Nivolumab dopo progressione da BRAF inibitori	50%	7	

### Costo terapia pz 80 kg

Per ciclo terapia: € 3.442

Per mese terapia: € 6.884

Il conteggio presume l'azzeramento di scarti di materiale

**Stima costo complessivo pz trattamento I linea: € 51.630**

Il calcolo è basato sul numero mediano di dosi impiegate nello studio Checkmate 066, pari a 15.

**Stima costo complessivo pz trattamento II linea: €37.862**

Il calcolo è basato sulla durata mediana del trattamento con nivolumab pari a 5,3 mesi dello studio CheckMate 037.

### Stima budget impact FVG

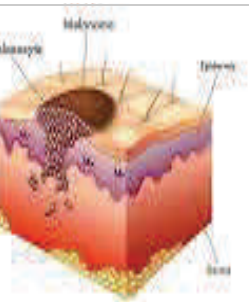
Approssimando il calcolo a quello nazionale di Tab.3, e stimando un assorbimento di popolazione in FVG pari al 2,08% risulterebbero 36 nuovi pz da trattare per anno, dei quali 29 trattamenti in I linea corrispondenti a € 1.497.270 e 7 trattamenti di seconda linea ammontanti a € 265.034 per un impegno complessivo di € 1.762.304

All'interno di questa spesa verrebbe presumibilmente riassorbita quasi per intero quella oggi riservata a ipilimumab ed il 50% di quella riservata ai BRAF inibitori se approssimiamo che il 50% dei BRAF+ sceglia nivolumab in prima linea. Va ricordato che la stima è calcolata sul numero mediano delle somministrazioni relative al periodo di follow-up raggiunto al momento della pubblicazione dello studio CheckMate-066 e che potrebbe incrementare con l'estensione del periodo di osservazione. Per le stime di prevalenze occorrerà sommare i pz già in trattamento che saranno funzione dei risultati di sopravvivenza globale che risultano essere del 72,9% ad un anno<sup>7</sup> e del 57,7% a due anni.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONI

**Nivolumab nei pz affetti da melanoma avanzato non resecabile naive a precedenti trattamenti, con BRAF wild type e PS < 2, si pone come opzione superiore alla dacarbazina, dimostrandosi anche più efficace di ipilimumab in termini di PFS ed ORR, nel mentre è attesa la pubblicazione dei dati comparativi riguardo la sopravvivenza globale, e per i quali è necessario un follow up a più lungo termine.**

**Più indecifrabile il suo ruolo in seconda linea per i limiti metodologici e l'imaturità dei dati dello studio che lo hanno indagato in tale veste.**



## *Punti da approfondire*

- I costi di terapia, a parità di risposta, rispetto ipilimumab sono superiori perché la durata del trattamento con ipilimumab aveva come cut off massimo le quattro iniezioni, nel mentre per nivolumab occorre proseguire fintanto c'è risposta al trattamento.
- Sempre a seguito di trattamenti che potrebbero rivelarsi prolungati, andrà valutato il profilo di sicurezza nel medio lungo termine, al momento nel breve termine non presenta criticità particolari.
- Nei pazienti precedentemente trattati, il place in therapy non è chiarito a seguito del disegno (confronto numerico per ORR e PFS senza che sia prevista l'analisi statistica del dato), e l'imaturità dei dati pubblicati per la OS.
- Il follow up si limita a due anni e sarà importante stabilire se la quota di lunghi sopravvissuti potrà elevarsi oltre il livello del 20% dei trattati raggiunto con ipilimumab.<sup>3</sup>
- Il meccanismo di azione delle immunoterapie suggerisce ragionevolezza nell'indagare se una ridotta esposizione a nivolumab possa offrire uguale efficacia permettendo di minimizzare l'esposizione al farmaco con gli effetti avversi derivabili ed i costi. Difficile pensare che sia la ditta produttrice a programmare questo genere di studi.
- Rimane da chiarire se l'iper espressione PDL-1, ed eventualmente con quali cut off, possa fungere da fattore predittivo della risposta a nivolumab, permettendo così di riservare la terapia soltanto a pazienti maggiormente beneficiari dell'intervento.
- Nivolumab non è formalmente controindicato nei pz BRAF mutati, e non risulterebbe plausibile dal punto di vista biologico ipotizzarlo come tale, ma la risposta risulta inferiore rispetto i pazienti BRAF wild type, come già stabilito analizzando le sub-popolazioni dello studio CheckMate-067 e 037 che avevano però numerosità tali da non consentire conclusioni definitive.
- Mancano comparazioni dirette per stabilire nei BRAF mutati il posizionamento e l'eventuale sequenzialità di Nivolumab rispetto il gold standard rappresentato dall'associazione inibitore BRAF+MEK inibitore.

### **Bibliografia**

1. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr> Accesso il 26.04.2016
2. I numeri del cancro in Italia 2014  
[http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2014/I\\_numeri\\_del\\_cancro\\_2014.pdf](http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2014/I_numeri_del_cancro_2014.pdf) Accesso il 26.04.2016
3. Schadendorf D et al: Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma [abstract]. Eur J Cancer 2013, 49 (suppl 2): 24LBA.
4. Flaherty KT et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012; 367:1694-703. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1210093> accesso il 26.04.2016
5. Dummer R et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v126-v132, 2015  
[https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl\\_5/v126.full.pdf+html](https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v126.full.pdf+html) accesso il 26.04.2016
6. Riassunto caratteristiche prodotto OPDIVO  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000829\\_044291\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000829_044291_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) accesso il 26.04.2016
7. Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399552>
8. EPAR-Public assessment report OPDIVO  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003985/WC500189767.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf) accesso il 26.04.2016
9. Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1270-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26398076>
10. NICE guideline. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. TA 384  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693> accesso il 26.04.2016
11. Weber JS, et al  
[Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment \(CheckMate 037\): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795410)  
Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):375-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795410>
12. Two-Year Survival and Safety Update in Patients (pts) with Treatment-Naïve Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab (NIVO) or Dacarbazine (DTIC) in CheckMate-066. Presented at the Society for Melanoma Research 2015 International Congress; November 18-21, 2015; San Francisco, CA. 2015 Society for Melanoma Research Congress.